

Influência do uso de canabinoides na concentração de citocinas inflamatórias na esclerose múltipla: uma revisão sistemática e meta-análise



Influence of cannabinoids use on inflammatory cytokine concentrations in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis

Artigo de Revisão
Sistemática

Rodrigo Gentil Miquilino de Oliveira¹
Isabela Camporioni Stacanelli¹
Daniel Ferreira Fagundes²
Mariléia Chaves Andrade³
Waldemar de Paula Júnior³

¹Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

²Departamento de Clínica Médica, Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

³Departamento de Fisiopatologia, Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

✉ **Rodrigo Miquilino de Oliveira**

Endereço: : Av. Rui Braga, S/Nº, Vila Mauricéia, Montes Claros, MG.
CEP: 39401-089
✉ jequerirodrigo@gmail.com

Submetido: 30/09/2025
Aceito: 16/03/2026

RESUMO

Introdução: A Cannabis sativa contém diversos canabinoides, especialmente tetrahydrocannabinol (THC) e Canabidiol (CBD), que apresentam potencial farmacológico. A esclerose múltipla caracteriza-se por desmielinização associada à ativação anômala de linfócitos T CD4⁺/CD8⁺, produção de autoanticorpos por linfócitos B e falhas na regulação das células T reguladoras, resultando em inflamação e dano neuronal. Apesar dos avanços terapêuticos, persistem limitações, tornando os canabinoides uma alternativa promissora. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do uso de canabinoides no perfil secretório de citocinas na esclerose múltipla. **Material e Métodos:** Revisão sistemática e meta-análise conduzida segundo PRISMA, abrangendo ensaios clínicos, coortes e caso-controle publicados até setembro de 2025, nas bases de dados PubMed, Cochrane e Scielo. A seleção e avaliação dos artigos foram realizadas por pesquisadores independentes, utilizando ferramentas para avaliação de risco de viés. A meta-análise utilizou RevMan 4.2.2 e o pacote meta. Calculou-se diferenças com IC 95% e a heterogeneidade foi avaliada pelo teste I². **Resultados:** A revisão sistemática incluiu sete artigos. Desses, três estavam aptos à meta-análise. Nos grupos de indivíduos portadores de esclerose múltipla que faziam uso de canabinoides, houve uma elevação significativa da IL-17 (-1,09; IC 0,88-1,29), aumento global do TNF-α (22,61; IC 21,09-24,13), elevação dos níveis de IL-12 (41,36; IC 38,24-44,49) e pouco efeito estatístico para o IFN-γ (-0,01; IC -0,04-0,01). **Conclusão:** Embora o uso de canabinoides tenha alterado o padrão secretório de citocinas inflamatórias, os resultados devem ser interpretados com cautela devido à elevada heterogeneidade entre os estudos e a escassez de padronização dos compostos e das doses. Apesar do benefício clínico descrito para dor e espasticidade, os seus efeitos imunomoduladores da cannabis medicinal na autoimunidade permanecem inconclusivos.

Palavras-chave: Cannabis; Cannabis Medicinal; Citocinas; Esclerose Múltipla; Doenças Autoimunes.

ABSTRACT

Introduction: Cannabis sativa contains several cannabinoids, especially Tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD), which have pharmacological potential. Multiple sclerosis is characterized by demyelination associated with abnormal activation of CD4⁺/CD8⁺ T lymphocytes, autoantibody production by B lymphocytes, and failures in the regulation of regulatory T cells, resulting in inflammation and neuronal damage. Despite therapeutic advances, limitations persist, making cannabinoids a promising alternative. **Objectives:** To evaluate the effects of cannabinoid use on the cytokine secretion profile in multiple sclerosis. **Material and Methods:** Systematic review and meta-analysis conducted according to PRISMA, covering clinical trials, cohorts, and case-controls published up to September 2025 in PubMed, Cochrane, and Scielo. Article selection and evaluation were performed by independent researchers using vision risk assessment tools. The meta-analysis used RevMan 4.2.2 and the meta package. Differences were calculated with 95% CI, and heterogeneity was assessed by the I² test. **Results:** A systematic review included seven articles, three of which were suitable for meta-analysis. In groups of individuals with multiple sclerosis who used cannabinoids, there was a significant increase in IL-17 (-1.09; CI 0.88-1.29), an overall increase in TNF-α (22.61; CI 21.09-24.13), an increase in IL-12 levels (41.36; CI 38.24-44.49), and little statistical effect for IFN-γ (-0.01; CI -0.04-0.01). **Conclusions:** Although cannabinoid use altered the secretory pattern of inflammatory cytokines, the results should be interpreted with caution due to the high heterogeneity among studies and the lack of standardization of compounds and doses. Despite the clinical benefit of cannabinoids for pain and spasticity, their immunomodulatory effects on autoimmunity remain inconclusive.

Keywords: Cannabis; Medical Cannabis; Cytokines; Multiple Sclerosis; Autoimmune Diseases.



INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa* é uma planta que contém centenas de compostos bioativos já identificados, incluindo cerca de 120 classificados como canabinoides.¹ Nos últimos anos, essas substâncias naturais vêm recebendo atenção crescente devido ao seu potencial farmacológico em condições neurológicas, inflamatórias e autoimunes.² Entre os compostos mais relevantes, destacam-se o tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD),³ sendo suas proporções variando conforme fatores genéticos, ambientais e até o método de cultivo.⁴ O CBD, em particular, é apontado como uma molécula promissora para o tratamento de diversas doenças, como artrite reumatoide, câncer e psoríase, devido suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras demonstradas em modelos animais.⁵

O sistema endocanabinoide é o principal alvo de ação do CBD.⁶ Esse sistema é composto por receptores, ligantes endógenos e enzimas que regulam funções fisiológicas, desempenhando papel essencial na manutenção da homeostase.⁷ Os receptores CB1 concentram-se no sistema nervoso central, regulando atividades cognitivas, emocionais e energéticas.⁸ Já os receptores CB2 predominam em células do sistema imune e tecidos periféricos,⁹ participando da modulação da inflamação e da resposta imunitária.¹⁰ Embora o CBD não atue de forma clássica como agonista desses receptores, ele exerce um papel modulador indireto.¹¹ Estudos sugerem que sua ação sobre CB2 pode reduzir a migração de células inflamatórias, modular a liberação de citocinas e contribuir para efeitos neuroprotetores.¹² Essa regulação explica parte de seu potencial terapêutico em doenças de base inflamatória e degenerativa.¹³

No campo das doenças autoimunes, a esclerose múltipla (EM) se destaca como uma condição em que o canabinoides vem sendo estudado, principalmente em modelos *in vitro* e *in vivo*, embora com limitada evidência em humanos.¹⁴ A EM é caracterizada por desmielinização progressiva, inflamação crônica e degeneração neuronal no sistema nervoso central.¹⁵ Sua fisiopatologia envolve ativação anômala de linfócitos T CD4⁺/CD8⁺, produção de autoanticorpos por linfócitos B e falhas no controle exercido por células T reguladoras.¹⁶ Esse processo resulta em danos à bainha de mielina, perda de condução nervosa e manifestações clínicas como fadiga, fraqueza muscular, espasticidade, dor neuropática e distúrbios visuais.¹⁷ Embora os tratamentos modificadores da EM tenham avançado, nem todos os pacientes respondem de maneira satisfatória, e muitos sofrem com efeitos adversos de longo prazo.¹⁸ Nesse contexto, os canabinoides apresentam uma alternativa segura para o tratamento de sintomas como dor, espasticidade e qualidade do sono.²⁰ Todavia, o uso desses compostos com objetivos imunomoduladores na EM ainda permanece em investigação, com poucos estudos disponíveis em humanos.¹⁹

Portanto, compreender os efeitos de canabinoides no perfil secretório de citocinas em pacientes portadores de EM é essencial para subsidiar meios teóricos acerca de futuras opções terapêuticas. Este estudo se propõe a analisar criticamente essa questão, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise.

MATERIAL E MÉTODOS

Estratégia de busca

Esta revisão sistemática com meta-análise foi conduzida conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).²¹ Foram elegíveis para inclusão apenas estudos clínicos em humanos que atendessem simultaneamente a três critérios: (1) participantes diagnosticados com EM, (2) mensuração de mediadores imunológicos e (3) coleta em amostras de soro ou plasma. Consideraram-se ensaios clínicos randomizados ou não, estudos controlados e pesquisas de caso-controle. Foram excluídos: capítulos de livros, estudos piloto, investigações em modelos animais, artigos de revisão, cartas ao editor, resenhas, teses, dissertações, monografias, comentários, artigos de opinião, relatórios de método, resumos de congressos, duplicatas entre bases, trabalhos originais que dosassem mediadores em matrizes biológicas diferentes de soro ou plasma e estudos realizados exclusivamente em população pediátrica (≤ 17 anos).

Critérios de elegibilidade: tipos de estudo, participantes e intervenção

Os estudos foram selecionados com base em critérios pré-identificados, incluindo-se apenas ensaios clínicos, estudos de coorte e caso-controle. A estratégia População, Intervenção, Comparação, Desfechos (PICO) foi elaborada da seguinte forma:

- População: pacientes diagnosticados com EM.
- Intervenção: tratamento com derivados da *Cannabis sativa*.
- Comparação: pacientes com diagnóstico de EM que não receberam a intervenção.
- Desfechos (*Outcomes*): alteração dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e evolução de sintomas clínicos.

Seleção dos estudos

Os bancos de dados PubMed, Cochrane Library e SciELO foram consultados de forma sistemática para identificar publicações que investigassem mediadores imunológicos em pacientes com doenças autoimunes tratados com canabinoides, sem restrição de data

inicial e com publicações até setembro de 2025, nos idiomas inglês, espanhol e português. A busca utilizou a combinação de descritores: ("cannabis" OR "medical cannabis") AND ("autoimmune disease" OR "multiple sclerosis") AND ("cytokines" OR "interleukins" OR "immunological mediators" OR "inflammatory mediators" OR "immune system" OR "immune response").

Após a aplicação da estratégia de busca, as referências duplicadas entre as bases de dados foram removidas. Dois revisores independentes analisaram títulos e resumos, e um terceiro avaliador foi acionado para resolver eventuais divergências. Os artigos considerados pertinentes seguiram para leitura integral. Na avaliação completa, foram selecionados apenas aqueles que: (1) incluíam participantes com EM, (2) utilizavam canabinoides como intervenção terapêutica, (3) apresentavam dosagem de mediadores imunológicos em soro ou plasma em linha de base (antes de qualquer intervenção), e (4) informavam número de participantes nos grupos experimental e controle, além de média, desvio padrão e unidade de medida dos resultados. Estudos que não atenderam a esses requisitos foram excluídos. O fluxograma de seleção detalhado encontra-se na Figura 1.

Extração de dados e avaliação da qualidade

A coleta das informações foi realizada de forma independente por dois revisores, e eventuais divergências foram solucionadas por um terceiro avaliador. Os dados obtidos foram organizados em um banco específico, estruturado em tabelas individuais para cada mediador imunológico investigado. Em cada tabela, foram registrados: autores do estudo, número de participantes no grupo experimental, média e desvio padrão das dosagens do mediador, número de participantes no grupo controle, média e desvio padrão correspondentes, unidade de medida utilizada e condição clínica dos indivíduos do grupo experimental. Quando determinado mediador molecular apresentou resultados provenientes de dois ou mais estudos, foi conduzida a meta-análise.

Avaliação da qualidade dos estudos

Considerando a escassez de ensaios clínicos randomizados disponíveis sobre o tema, optou-se por incluir diferentes desenhos de estudo (ensaios randomizados, ensaios não randomizados e estudos observacionais do tipo caso-controle), com o objetivo

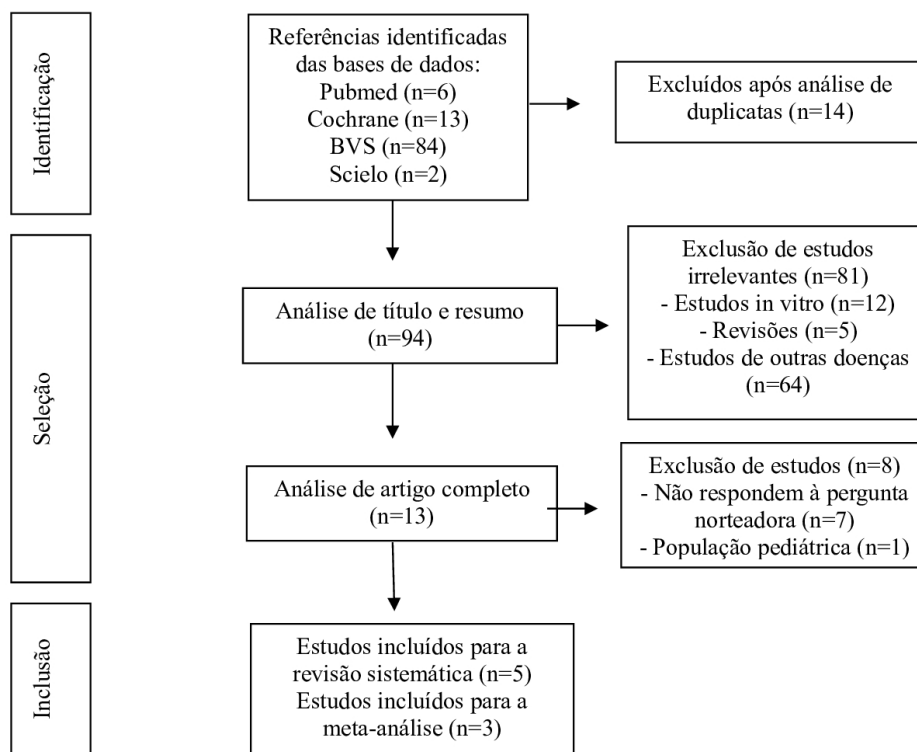


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção, de acordo com o protocolo PRISMA.

de reunir a totalidade da evidência disponível. As diferenças metodológicas inerentes a cada desenho foram abordadas por meio de avaliação estratificada do risco de viés, utilizando ferramentas específicas e validadas para cada tipo de estudo, de modo a permitir uma interpretação mais crítica e contextualizada dos resultados.

Os trabalhos foram avaliados individualmente quanto à qualidade metodológica, utilizando as ferramentas *Risk of Bias 2* (RoB2)²², o *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)²³ e o *Risk of Bias in Non-randomised Studies of Interventions* (ROBINS-I),²⁴ conforme Quadro 1.

A ferramenta *RoB 2*²² foi aplicada para mensurar

o risco de viés em ensaios clínicos randomizados, a partir de cinco domínios: processo de randomização, desvios da intervenção, ausência de dados de desfecho, mensuração do desfecho e seleção do resultado relatado. A avaliação geral do risco de viés em cada estudo também foi determinada. As divergências foram resolvidas por meio de discussão entre os dois revisores ou consultando um terceiro revisor. A ferramenta *NOS* foi utilizada para avaliar a qualidade de estudos observacionais, incluindo coorte e caso-controle,²³ sendo organizada em três domínios: seleção, comparabilidade e desfechos. Já o *ROBINS-I*²⁴ foi utilizada para avaliar o risco de viés em estudos não randomizados que

Quadro 1: Caracterização dos estudos quanto ao risco de viés

Título do artigo (em português)	Tipo de estudo	Ferramenta de avaliação de risco de viés	Resultado da análise de risco de viés
Ausência de efeito do tratamento à base de cannabis em medidas clínicas e laboratoriais na esclerose múltipla ³⁴	Ensaio clínico não randomizado	ROBINS-I	Alto risco
Efeitos imunomoduladores e terapêuticos da dieta <i>Hot-Nature</i> e da intervenção co-suplementada com óleos de semente de cânhamo e primula em pacientes com esclerose múltipla ³³	Ensaio clínico randomizado, duplo cego	RoB 2	Moderado risco
Influência dos canabinoides no perfil de citocinas na esclerose múltipla ³⁰	Ensaio clínico randomizado, duplo cego	RoB 2	Baixo risco
Efeitos imunomoduladores de canabinoides administrados por via oral na esclerose múltipla ³¹	Ensaio clínico randomizado	RoB 2	Baixo risco
Spray oral de tetrahydrocannabinol e canabidiol na espasticidade resistente da esclerose múltipla: consistência da resposta entre subgrupos do ensaio clínico randomizado SAVANT ³²	Ensaio clínico randomizado, duplo cego	RoB 2	Baixo risco
Uso de <i>cannabis</i> por indivíduos com esclerose múltipla: efeitos em parâmetros imunológicos específicos ³⁶	Estudo caso-controle	NOS	Alto risco
O efeito da cannabis nos perfis clínicos e de citocinas em pacientes com esclerose múltipla ³⁵	Ensaio clínico não randomizado	ROBINS-I	Moderado risco

avaliam intervenção, através de sete domínios: viés por confundimento, viés na seleção de participantes, viés na classificação de intervenções, viés por desvio das intervenções pretendidas, viés por dados faltantes, viés na medida dos desfechos e viés na seleção dos resultados reportados. Usamos o software *Review Manager* (RevMan), versão 5.4.1, desenvolvido pela Cochrane, para criar o gráfico de risco de viés (Figura 2).

Para os ensaios clínicos randomizados, a ferramenta *RoB-2* mostrou que três estudos demonstraram baixo risco de viés após análise de cada domínio,^{22,30,31,32} indicando uma metodologia robusta. No entanto, dois artigos^{33,35} foram categorizados como moderado risco de viés. Um ensaio clínico não randomizado,³⁴ analisado pela ferramenta *ROBINS-I*,²⁴ obteve a classificação de alto risco de viés nos sete

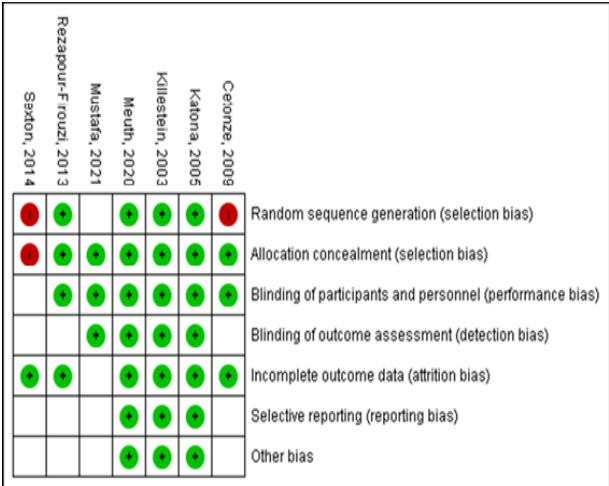


Figura 2: Resumo do risco de viés: avaliações dos autores da revisão sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído.

domínios. Por fim, o estudo caso-controle apresentou alto risco,³⁶ após análise pela ferramenta NOS.²³

Análise estatística

A meta-análise foi executada utilizando o *software* RevMan versão 4.2.2 e o pacote meta.^{25,26} A diferença entre os grupos foi apresentada por meio da média com intervalo de confiança de 95%. O teste de I^2 foi utilizado para o cálculo da heterogeneidade, cujo resultado derivou no uso de um modelo de efeitos aleatórios, em que o efeito de interesse não é o mesmo nos estudos selecionados, porém estão relacionados por uma distribuição de probabilidade.²⁷

Para efeito de comparação e avaliação dos desfechos dos pacientes, foi necessário dividir cada citocina em diferentes meta-análises. I^2 representa uma métrica para avaliar a heterogeneidade da pesquisa e pode variar de 0% a 100%.²⁸ I^2 mais próximo de 0% indica não heterogeneidade entre os estudos, enquanto I^2 mais próximo de 25% indica baixa heterogeneidade, I^2 mais próximo de 50%, heterogeneidade moderada e I^2 mais próximo de 75%, alta heterogeneidade.²⁹

RESULTADOS

Seleção dos estudos

O presente estudo incluiu 94 artigos. Após filtrar títulos e resumos, apenas 13 artigos foram selecionados para a leitura completa do texto. Por fim, seis desses artigos foram excluídos devido à inadequação do material ao objetivo da presente revisão, contabilizando um total de sete estudos elegidos após leitura do texto completo, sendo três desses qualificados para meta-análise. Entre os sete estudos selecionados, quatro são ensaios clínicos randomizados e dois não randomizados e um estudo transversal de caso-controle. Todos os trabalhos focam especificamente no uso de derivados da *Cannabis sativa* para o tratamento da EM, por meio da análise sérica das seguintes citocinas pró-inflamatórias: Interleucina-17 (IL-17), Interferon-Gama (IFN- γ), Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), Interleucina-2 (IL-2) e Interleucina-12 (IL-12).

Características dos estudos

Os sete estudos selecionados para compor esse estudo foram publicados entre 2003 e 2020 e incluem todos os trabalhos que utilizavam a Cannabis medicinal como intervenção terapêutica em indivíduos portadores de esclerose múltipla, tendo sido publicados em língua inglesa, em sete países diferentes. O resumo dos estudos incluídos, seus principais achados e as características básicas de suas populações são apresentadas na Tabela 2. Os artigos abordam diferentes formas de uso da Cannabis medicinal, tais como: uso crônico de

Cannabis por via inalatória, uso de *spray* oral derivado de fitocanabinoides, consumo oral de óleo, cânhamo e cápsulas.

Essa revisão sistemática abrange 276 indivíduos portadores de EM, enquanto a meta-análise inclui 155 pacientes, cuja administração de canabinoides e análise sérica foi comparada aos grupos controle, onde foi administrado placebo. No Quadro 1, é possível observar os dados dos indivíduos que sofreram a intervenção com Cannabis medicinal e os principais resultados dos estudos.

Interleucina-17

Ao explorar a resposta da citocina IL-17 à intervenção com canabinoides, como demonstrado na Figura 3-A, observamos dados de cinco estudos. No estudo de Mustafa et al³⁵, a diferença média ponderada foi 20,63 (IC: 19,68 a 21,58), sugerindo elevação significativa na citocina no grupo experimental, cujo consumo de Cannabis sativa se deu por via inalatória, sem doses e compostos especificados. No segundo estudo de Mustafa et al³⁵, a diferença média ponderada foi 9,71 (IC: 8,31 a 11,11), reforçando a indicação de um aumento nos níveis dessa interleucina.

Os achados de Sexton et al³⁶ indicam redução na produção da IL-17 no grupo experimental, após consumo inalatório de THC, com a diferença média ponderada de -250,00 (IC: -465,21 a -34,79). No segundo estudo de Sexton et al³⁶, a diferença média ponderada foi -90,00 (IC: -384,03 a 204,03), também indicando redução. No entanto, Rezapour-Firouzi et al³³ constatou uma diferença média ponderada de -0,07 (IC: -0,28 a 0,14), apontando para possível ausência de efeito.

Interferon-Gama

A resposta do IFN- γ à intervenção foi analisada em quatro estudos (Figura 3-B). De acordo com Mustafa et al³⁵ a diferença média ponderada foi 10,72 (IC: 9,65 a 11,79), indicando significativa redução da citocina no grupo experimental, após uso inalatório crônico de *Cannabis sativa*. No segundo estudo de Mustafa et al, a diferença média ponderada foi 6,69 (IC: 4,80 a 8,58), também sugerindo uma redução significativa nos níveis de IFN- γ . De acordo com Sexton et al³⁶, a diferença média ponderada foi 4,50 (IC: 0,53 a 8,47), apontando para redução associada ao uso de THC.

Surpreendentemente, o artigo de Rezapour-Firouzi et al³³ aponta para a diferença média ponderada de -0,02 (IC: -0,04 a 0,00), indicando possível ausência de efeito após intervenção com CBD via oral. Da mesma forma, Katona et al³⁰ não evidenciou diferença significativa na produção de IFN- γ entre os grupos, controle e experimental, porém em uso de THC via oral.

A análise global na Figura 3-B mostra diferença não significativa entre os grupos (Diferença Média

Tabela 2: Categorização das características observadas em cada estudo.

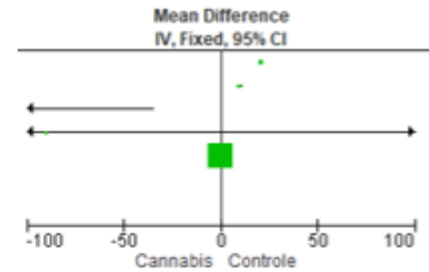
Estudo e ano	País	População total	Idade Média e Desvio Padrão	Medicações modificadoras de doença	Tipo de composto e dose	Período de uso	Principais resultados
Cetozze, 2009 ³⁴	Itália	20	21 a 51	Os participantes não faziam uso de terapias modificadoras da doença no momento do estudo	THC e CBD, em proporção 1:1, em forma de spray oromucosal (2,7 mg de THC + 2,5 mg de CBD, por dose), via oral, com dose titulada individualmente, conforme tolerância. Dose máxima diária: 108 mg de THC + 100 mg de CBD	6 semanas, com avaliações séricas no início e ao final do período	Não houve significativo alívio da dor, espasticidade ou na melhora de parâmetros neurofisiológicos e laboratoriais nos pacientes com esclerose múltipla que receberam a intervenção
Rezapour-Firouzi, 2013 ³³	Irã	23	34,2 ± 7,5	Os pacientes do estudo faziam uso de Interferon Beta (IFN-β), medicamento imunomodulador	Óleos de cânhamo e primula, composto por CBD, na dose diária de 18 a 21 gramas	6 meses, com coleta e análise sérica antes e depois do tratamento	Percebeu-se melhora dos sintomas clínicos e da modulação da resposta imune no grupo que recebeu a intervenção, sendo evidenciado diminuição de citocinas pró-inflamatórias e aumento de citocinas anti-inflamatórias
Katona, 2005 ³⁰	Inglaterra	32	52 ± 7,7	Os participantes não faziam uso de terapias modificadoras da doença no momento do estudo, tendo interrompido corticoterapia 30 dias antes	THC (dose máxima de 0,25 mg/kg/dia), em formato de cápsulas, via oral, com titulação ajustada individualmente conforme tolerância	13 semanas, com coleta de amostras séricas antes do início e ao final do período	O uso crônico de <i>cannabis</i> induz supressão imune global, através da redução das citocinas e da inibição da migração de monócitos, no grupo que recebeu THC
Killestein, 2003 ³¹	Alemanha	16	46 ± 7,9	Os participantes não faziam uso de terapias modificadoras da doença no momento do estudo	THC (2,5 mg por dose), em forma de cápsulas, via oral. Ingestão de 5 mg por dia nas duas primeiras semanas e 10 mg por dia nas duas últimas semanas	4 semanas, com coleta de amostras séricas antes do início e ao final do período	Observou-se um discreto aumento na expressão de TNF-α no grupo que recebeu a intervenção, mas não houveram mudanças significativas na proliferação de células T ou leucócitos

Meuth, 2020 ³²	Espanha	53	51,3 ± 10,2	Os participantes não faziam uso de terapias modificadoras da doença no momento do estudo	THC (2,7 mg por dose) e CBD (2,5 mg por dose), em forma de spray oromucosal, com limite máximo de até 12 doses por dia (32,4 mg de THC + 30 mg de CBD por dia), com doses ajustadas individualmente conforme tolerância	12 semanas, com coleta de amostras séricas antes do início da intervenção e ao final do período de tratamento	O spray composto por THC e CBD, de uso oral, reduziu pela metade as pontuações médias de espasticidade e dor nos pacientes do estudo
Sexton, 2014 ³⁶	Estados Unidos	10	32,8 ± 3,4	Os participantes do estudo faziam uso de Interferon Beta (IFN-β) e Glutirâmer acetato, medicamentos imunomoduladores	THC, sem dose definida, via inalação, autorreferida pelo uso habitual dos participantes	Uso crônico, sem período prospectivo de intervenção controlada	O uso crônico de <i>cannabis</i> via inalação reduziu a migração de monócitos e diminuiu níveis séricos de IL-17 tanto em pacientes com EM quanto no grupo controle. Sugere-se um possível efeito imunossupressor do uso de THC
Mustafa, 2021 ³⁵	Egito	122	38,6 ± 4,19	Todos os pacientes do estudo estavam em uso de Interferon Beta (IFN-β), medicamento imunomodulador	Cannabis sativa de uso recreativo, via inalação ou oral, com doses não especificadas	Uso crônico, variando entre 2 a 14 anos, com consumo mínimo de uma vez na semana	Observou-se um aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias no grupo de portadores de EM não fumantes, comparado ao grupo de fumantes crônicos de <i>cannabis</i> . Além disso, houve redução dos sintomas clínicos no grupo que utiliza a <i>cannabis</i>

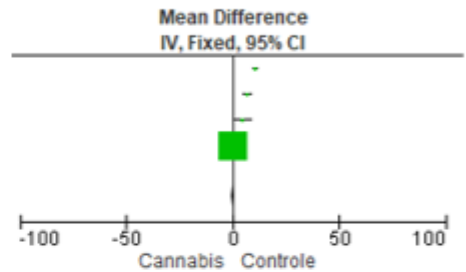
Legenda: Tetrahydrocannabinol (THC); Canabidiol (CBD).

A) IL-17

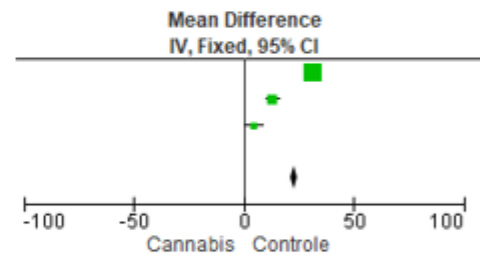
Study or Subgroup	Experimental			Controle			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Mustafa et al. 2021	23.74	5.33	122	3.11	0.75	150	4.6%	20.63 [19.68, 21.58]
Mustafa et al. 2021	12.82	3.64	26	3.11	0.75	150	2.1%	9.71 [8.31, 11.11]
ND, Michelle Sexton, et al. 2014	690	150	5	940	230	7	0.0%	-250.00 [-465.21, -34.79]
ND, Michelle Sexton, et al. 2014	130	5	5	220	300	4	0.0%	-90.00 [-384.03, 204.03]
REZAPOUR-FIROUZI, S., et al. 2013	0.41	0.34	23	0.48	0.39	23	93.3%	-0.07 [-0.28, 0.14]
Total (95% CI)			181			334	100.0%	1.09 [0.88, 1.29]
Heterogeneity: Chi ² = 1879.63, df = 4 (P < 0.00001); I ² = 100%								
Test for overall effect: Z = 10.43 (P < 0.00001)								

**B) IFN- γ**

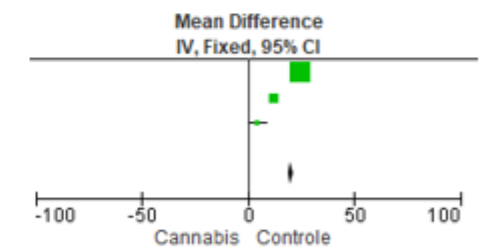
Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Mustafa et al. 2021	19.27	5.33	122	8.55	3.19	150	0.0%	10.72 [9.65, 11.79]
Mustafa et al. 2021	15.24	4.74	26	8.55	3.19	150	0.0%	6.69 [4.80, 8.58]
ND, Michelle Sexton, et al. 2014	7	4.2	5	2.5	2	7	0.0%	4.50 [0.53, 8.47]
REZAPOUR-FIROUZI, S., et al. 2013	0.24	0.04	23	0.26	0.04	23	99.9%	-0.02 [-0.04, 0.00]
Total (95% CI)			176			330	100.0%	-0.01 [-0.04, 0.01]
Heterogeneity: Chi ² = 436.62, df = 3 (P < 0.00001); I ² = 99%								
Test for overall effect: Z = 1.18 (P = 0.24)								

**C) TNF- α**

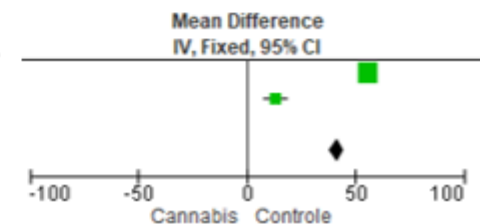
Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Mustafa et al. 2021	43.63	10.58	122	12.13	3.97	150	58.8%	31.50 [29.52, 33.48]
Mustafa et al. 2021	25.05	7.49	26	12.13	3.97	150	26.6%	12.92 [9.97, 15.87]
ND, Michelle Sexton, et al. 2014	7	4.2	5	2.5	2	7	14.7%	4.50 [0.53, 8.47]
Total (95% CI)			153			307	100.0%	22.61 [21.09, 24.13]
Heterogeneity: Chi ² = 198.79, df = 2 (P < 0.00001); I ² = 99%								
Test for overall effect: Z = 29.16 (P < 0.00001)								

**D) IL-2**

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Mustafa et al. 2021	29.77	6.19	122	5.32	2.28	150	69.5%	24.45 [23.29, 25.61]
Mustafa et al. 2021	17.43	4.98	26	5.32	2.28	150	24.5%	12.11 [10.16, 14.06]
ND, Michelle Sexton, et al. 2014	7	4.2	5	2.5	2	7	5.9%	4.50 [0.53, 8.47]
Total (95% CI)			153			307	100.0%	20.24 [19.28, 21.21]
Heterogeneity: Chi ² = 178.13, df = 2 (P < 0.00001); I ² = 99%								
Test for overall effect: Z = 41.10 (P < 0.00001)								

**E) IL-12**

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Mustafa et al. 2021	96.15	19.37	122	40.47	10.7	150	66.1%	55.68 [51.84, 59.52]
Mustafa et al. 2021	53.88	13.23	26	40.47	10.7	150	33.9%	13.41 [8.04, 18.78]
Total (95% CI)			148			300	100.0%	41.36 [38.24, 44.49]
Heterogeneity: Chi ² = 157.65, df = 1 (P < 0.00001); I ² = 99%								
Test for overall effect: Z = 25.96 (P < 0.00001)								

**Figura 3:** Forest Plot correspondente à análise dos estudos.

Legenda: Interleucina 17 (IL-17); Interferon gama (IF- γ); Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α); Interleucina 2(IL-2); Interleucina 12 (IL-12)

Ponderada = -0.01; IC: -0.04 a 0.01).

Fator de Necrose Tumoral Alfa

Considerando os estudos indicados na tabela 3-C, Mustafa et al³⁵ contribuiu significativamente para a conclusão global, demonstrando diferença média ponderada de 31,50 [IC: 29,52 a 33,48]. Dessa forma, esse estudo sugere aumento notável da produção de TNF- α no grupo de pacientes que fizeram uso inalatório de compostos da *Cannabis sativa*, quando comparado ao grupo controle. O segundo estudo de Mustafa et al³⁵ também mostra diferença, embora em uma magnitude menor, com média ponderada de 12,92 [IC: 9,97 a 15,87].

Sexton et al³⁶, embora com contribuição menor, ainda evidencia uma diferença média ponderada de 4,50 [IC: 0,53 a 8,47]. Essa constatação destaca a complexidade da influência do THC via inalatório na produção de TNF- α . Todavia, esses resultados vão de encontro com o trabalho de Killestein et al³¹, que demonstrou uma ligeira diminuição na produção de TNF- α em indivíduos com esclerose múltipla submetidos ao tratamento com THC via oral.

Interleucina-2

Conforme demonstrado na Figura 3-D, o estudo de Mustafa et al³⁵, com maior peso na análise, contribuiu de forma substancial para a média ponderada. Sexton et al³⁶, embora com menor peso também evidencia uma discreta diminuição nos níveis séricos dessa citocina relacionado ao uso de THC via inalatória em pacientes portadores de esclerose múltipla.

Interleucina-12

A Figura 3-E ilustra de maneira expressiva a influência da *Cannabis* no aumento dos níveis de IL-12. Notavelmente, o estudo de Mustafa et al³⁵ contribuiu de forma substancial para a média ponderada. A magnitude da diferença favorece claramente o grupo que utiliza compostos não especificados de *Cannabis sativa* de forma crônica, sendo a estatística global do efeito altamente significativa ($Z = 25,96$; $p < 0,00001$). No entanto, o estudo de Katona et al³⁰ não detectou significativas diferenças nos níveis séricos de IL-12 em pacientes com a mesma condição que foram tratados com THC via oral, em comparação àqueles de grupo controle.

DISCUSSÃO

A IL-17 medeia respostas inflamatórias intensas, estando envolvida na manutenção e amplificação de processos inflamatórios crônicos e na fisiopatologia

de doenças autoimunes, e agentes inibidores dessa citocina são amplamente utilizados no tratamento de distúrbios imunomediados, havendo evidências de que o compostos da *Cannabis sativa* possa estar associado à modulação e redução da expressão de IL-17 em contextos inflamatórios.⁴⁹

Kozela et al^{37,38} avaliou, em dois estudos distintos, o efeito do canabidiol sobre a IL-17 em ratos portadores de encefalite autoimune, em que ambos demonstraram diminuição da secreção dessa citocina no grupo experimental. Seus achados em ratos com encefalite autoimune podem corroborar para o entendimento da esclerose múltipla, uma vez que essas duas doenças possuem mecanismos semelhantes.

Os resultados da meta-análise revelam diferença nos efeitos entre os grupos experimental e controle em relação à produção de IL-17 [Diferença Média Ponderada = 1,09; IC: (0,88, 1,29)], apontando para uma discreta diminuição dos níveis séricos dessa citocina em pacientes que sofreram a intervenção. A análise de heterogeneidade indica considerável variabilidade entre os estudos ($I^2 = 100\%$, $p < 0,00001$).

O IFN- γ medeia respostas inflamatórias e imunomoduladoras, atuando principalmente na ativação de macrófagos e na resposta imune celular, estando envolvido tanto na defesa contra patógenos intracelulares quanto em processos autoimunes.⁵⁰

No entanto, a heterogeneidade significativa dos trabalhos da presente meta-análise ($I^2=99\%$) sugere variação substancial nos resultados, apontando para a necessidade de uma análise mais aprofundada. Embora alguns estudos sugiram redução nos níveis de IFN- γ com o uso de *Cannabis*, a conclusão global é que a diferença observada não é estatisticamente significativa.

O TNF- α medeia ações inflamatórias que podem desencadear doenças autoimunes, e substâncias com ação inibidora dessa citocina são atualmente utilizadas para tratamento de distúrbios mediados pela atividade imunológica,³⁹ inclusive relacionando o uso do canabidiol com diminuição nos níveis de TNF- α .⁴⁰

Haj et al⁴¹ também demonstrou o efeito anti-inflamatório da administração de CBD sobre o TNF- α em ratos portadores de hepatite e artrite autoimune. Embora não realizado em seres humanos, é possível que esse trabalho contribua com o presente estudo, visto que ambas as patologias possuem caráter de autoimunidade caracterizada por inflamações crônicas.

Os resultados da meta-análise apontam para uma diferença estatisticamente significativa nos efeitos entre os grupos Experimental e Controle em relação à variável em estudo [Diferença Média Ponderada = 22,61; IC: (21,09, 24,13)]. A análise da Figura 2-C sugere uma marcante influência do uso de *Cannabis* na resposta à variável, com o grupo experimental apresentando uma média notavelmente superior em comparação ao grupo de controle.

A IL-2 é secretada principalmente por linfócitos T CD4⁺ e possui um importante papel na reconstituição do sistema imune.⁴² Por ser uma citocina fortemente imunoestimuladora, a IL-2 atua na proliferação e diferenciação de diversas populações e subpopulações de células imunes, incluindo linfócitos T, linfócitos B e células *natural killer* (NK),⁴³ aumentando significativamente a contagem de células CD4 em infecções, o que contribui para a manutenção da resposta imune mediada por células em processos inflamatórios.⁴⁴

Kaplan, Springs e Kaminski⁴⁵ mostraram que o CBD suprime a produção de IL-2 em células do baço que expressam receptores CB1 ou CB2. O estudo de Faouzi et al⁴⁶ revelou que o cannabigerolato (CBGA) inibe significativamente a entrada de cálcio ativada por receptores e a produção de IL-2 por células T, demonstrando novo mecanismo de ação para os derivados da *Cannabis*. Dessa forma, o estudo corrobora os resultados desse artigo sobre a capacidade de canabinoides diminuírem a produção dessa interleucina.

Por fim, a IL-12 é a principal interleucina responsável pela diferenciação de linfócitos T *helper* 1 (TH1) possuindo papel importante na gênese de doenças autoimunes,⁴⁷ considerando sua função de citocina pró-inflamatória.⁴⁸ Especificamente na esclerose múltipla é investigada a hipótese da relação do seu aumento na patogênese da doença.

Ao avaliar os resultados da meta-análise para a IL-12, observamos diferença significativa nos efeitos entre os grupos que sofreram a intervenção e aqueles que não a sofreram, em pacientes com esclerose múltipla. A média ponderada da diferença nos níveis séricos de IL-12 é de 41,36 [IC 95%: 38,24 a 44,49], indicando aumento nos indivíduos tratados com canabinoides.

CONCLUSÃO

O presente estudo representa a primeira síntese quantitativa dedicada a avaliar o impacto do uso de canabinoides na secreção de citocinas em pacientes com esclerose múltipla, disponível na literatura.

A análise conjunta dos estudos disponíveis evidenciou dados que sugerem um aumento de IL-17, redução ou ausência de alteração nos níveis de IFN- γ , comportamento variável da TNF- α (aumento em alguns estudos e redução em outros), diminuição de IL-2 e resultados heterogêneos para IL-12, com relatos de aumento ou ausência de mudança, em indivíduos de grupos que sofreram intervenção com os compostos canabinoides.

Embora esses achados possam sugerir um possível efeito modulador do sistema endocanabinoide, as interpretações devem ser cautelosas, pois a heterogeneidade entre os estudos foi elevada, indicando considerável variabilidade em população, tipo e dose dos compostos utilizados, bem como no tempo de exposição. Além disso, um único trabalho desempenha

um peso maior no estudo, devido ao grande número de participantes, denotando dominância estatística e possível viés para as inferências finais.³⁵

Os compostos canabinoides possuem indicação direta de uso para controle de dor e espasticidade, comorbidades prevalentes relacionadas à esclerose múltipla. Efeitos imunomoduladores dessas substâncias na autoimunidade ainda estão sendo estudados, portanto, a interpretação dos achados desta meta-análise deve ser contextualizada à luz das limitações atuais da literatura disponível sobre o tema.

Observa-se uma escassez significativa de ensaios clínicos randomizados capazes de responder de forma robusta à pergunta de pesquisa, o que reflete um campo ainda em desenvolvimento. Nesse cenário, a exclusão de estudos observacionais resultaria em perda substancial de evidência disponível, sem ganho proporcional em validade externa, reforçando a necessidade de uma abordagem metodológica inclusiva e de interpretação cautelosa dos resultados. Nesse sentido, ensaios clínicos mais amplos, com maior rigor metodológico, padronização de doses, vias de administração (oral ou inalatória) e formulações de canabinoides são fundamentais para determinar com maior precisão a eficácia e os mecanismos imunológicos envolvidos.

REFERÊNCIAS

1. Hoch E, Volkow ND, Friemel CM, Lorenzetti V, Freeman TP, Hall W. Cannabis, cannabinoids and health: a review of evidence on risks and medical benefits. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2024 Sep 19; 275. DOI: 10.1007/s00406-024-01880-2.
2. Petzke F, Tölle T, Fitzcharles MA, Häuser W. Cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic neuropathic pain. *CNS Drugs*. 2021 Nov 21; 36(1) DOI: 10.1007/s40263-021-00879-w.
3. Nachnani R, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. The pharmacological case for cannabigerol. *J Pharmacol Exp Ther*. 2021 Feb 1; 376(2):204-12. DOI: 10.1124/jpet.120.000340.
4. Bautista JL, Yu S, Tian L. Flavonoids in Cannabis sativa: biosynthesis, bioactivities, and biotechnology. *ACS Omega*. 2021 Feb 18; 6(8):5119-23. DOI: 10.1021/acsomega.1c00318.
5. Mujahid K, Rasheed MS, Sabir A, Nam J, Ramzan T, Ashraf W, et al. Cannabidiol as an immune modulator: A comprehensive review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2025 May 23; 33(3). DOI: 10.1007/s44446-025-00005-7.
6. Lowe H, Toyang N, Steele B, Bryant J, Ngwa W. The endocannabinoid system: a potential target for the treatment of various diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 31; 22(17):9472. DOI: 10.3390/ijms22179472.

7. Lu HC, Mackie K. Review of the endocannabinoid system. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2020 Aug; 6(6). DOI: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016.
8. Rezende B, Alencar AKN, Bem GF, Fontes-Dantas FL, Montes GC. Endocannabinoid system: chemical characteristics and biological activity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Jan 19; 16(2):148. DOI: 10.3390/ph16020148.
9. Finn DP, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Soliman N, Rice ASC. Cannabinoids, the endocannabinoid system, and pain. *Pain*. 2021 Mar 15; 162(Suppl 1):S5-S25. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002268.
10. Peters KZ, Cheer JF, Tonini R. Modulating the neuromodulators: dopamine, serotonin, and the endocannabinoid system. *Trends Neurosci*. 2021 Jun 1; 44(6):464-77. DOI: 10.1016/j.tins.2021.02.001.
11. Maccarrone M, Di Marzo V, Gertsch J, Grether U, Howlett AC, Hua T, et al. Goods and bads of endocannabinoid system as a therapeutic target: lessons learned after 30 years. *Pharmacol Rev*. 2023 May 10;75(3):000600. DOI: 10.1124/pharmrev.122.000600.
12. Khayat W, Lehmann C. The endocannabinoid system: a potential therapeutic target for coagulopathies. *Metabolites*. 2022 Jun 14; 12(6):541. DOI: 10.3390/metabo12060541.
13. Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag*. 2022 Oct 31; 13(1). DOI: 10.2217/nmt-2021-0058.
14. Ghosh R, Roy D, Dubey S, Das S, Benito-León J. Movement disorders in multiple sclerosis: an update. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2022 May 4; 12(1):14. DOI: 10.5334/tohm.671.
15. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: pathogenesis and treatment target. *Front Immunol*. 2022 Sep 23; 13:000000. DOI: 10.3389/fimmu.2022.996469.
16. Yong VW. Microglia in multiple sclerosis: protectors turn destroyers. *Neuron*. 2022 Jul; 110(21). DOI: 10.1016/j.neuron.2022.06.023.
17. Montague T, Drummond J, Ng K, Parratt J. Advancements in multiple sclerosis. *Intern Med J*. 2025 Apr 2. DOI: 10.1111/imj.70023.
18. Sampaio MFS Paiva YB, Sampaio TB, Pereira MG, Coimbra NC. Therapeutic applicability of cannabidiol and other phytocannabinoids in epilepsy, multiple sclerosis and Parkinson's disease and in comorbidity with psychiatric disorders. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2024 Mar 13. DOI: 10.1111/bcpt.13997.
19. Furguele A, Cosentino M, Ferrari M, Marino F. Immunomodulatory potential of cannabidiol in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021 Jan 25. DOI: 10.1007/s11481-021-09982-7.
20. Almuntashiri N, El Sharazly BM, Carter WG. Are Cannabis-Based Medicines a Useful Treatment for Neuropathic Pain? A Systematic Review. *Biomolecules*. 2025 Apr;15(6):816. DOI: 10.3390/biom15060816.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guide-line for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
22. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019; 366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898.
23. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010 Jul 22; 25(9):603-5. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
24. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355(355):i4919. DOI: 10.1136/bmj.i4919.
25. RStudio Team. RStudio Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston [Internet]. 2020 Aug 4. Disponível em: <https://www.r-scip.org/reference/referencespapers?referenceid=3542223>.
26. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evidence Based Mental Health*. 2019 Sep 28; 22(4):153-60. DOI: 10.1136/ebmental-2019-300117.
27. Roever L. Compreendendo os estudos de metanálise na pesquisa clínica [Internet]. 2016 Dec 1; 14(4). 2025 Aug 4. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/311271419_Compreendendo_os_estudos_de_metanalise_na_pesquisa_clinica.
28. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to Meta-Analysis [Internet]. 2009 Mar 13. 2025 Aug 7. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470743386>.
29. Rodrigues CL, Ziegelmann PK. Metanálise: um guia prático. *Rev HCPA & Fac Med Univ Fed Rio Gd do Sul [Internet]*. 2024;436-47. 2025 Aug 7. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta/resource/pt/biblio-834369>.
30. Katona S, Kaminski E, Sanders H, Zajicek J. Cannabinoid influence on cytokine profile in multiple sclerosis. *Clinical and*

- Experimental Immunology. 2005 May 3; 140(3):580–5. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02803.x.
31. Killestein J, Hoogervorst ELJ, Reif M, Blauw B, Smits M, Uitdehaag BMJ, et al. Immunomodulatory effects of orally administered cannabinoids in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 2003 Apr; 137(1-2):140–3. DOI: 10.1016/s0165-5728(03)00045-6.
32. Meuth SG, Henze T, Essner U, Trompke C, Vila Silván C. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial. *International Journal of Neuroscience*. 2020 Mar 1; 1–7. DOI: 10.1080/00207454.2020.1730832.
33. Rezapour-Firouzi S, Arefhosseini SR, Mehdi F, Mehrangiz EM, Baradaran B, Sadeghihokmabad E, et al. Immunomodulatory and therapeutic effects of Hot-nature diet and co-supplemented hemp seed, evening primrose oils intervention in multiple sclerosis patients. *Complementary Therapies in Medicine*. 2013 Oct; 21(5):473–80. DOI: 10.1016/j.ctim.2013.06.006.
34. Centonze D, Mori F, Koch G, Buttari F, Codecà C, Rossi S, et al. Lack of effect of cannabis-based treatment on clinical and laboratory measures in multiple sclerosis. *Neurological Sciences*. 2009 Sep 19; 30(6):531–4. DOI: 10.1007/s10072-009-0136-5.
35. Mustafa W, Elgendy N, Salama S, Jawad M, Eltoukhy K. The Effect of Cannabis on the Clinical and Cytokine Profiles in Patients with Multiple Sclerosis. *Fernandez O. Multiple Sclerosis International*. 2021 Feb 5; 2021:1–10. DOI: 10.1155/2021/6611897.
36. Sexton M, Cudaback E, Abdullah RA, Finnell J, Mischley LK, Rozga M, et al. Cannabis use by individuals with multiple sclerosis: effects on specific immune parameters. *Inflammopharmacology*. 2014 Aug 19; 22(5):295–303. DOI: 10.1007/s10787-014-0214-z.
37. Kozela E, Juknat A, Kaushansky N, Rimmerman N, Ben-Nun A, Vogel Z. Cannabinoids decrease the th17 inflammatory autoimmune phenotype. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013 Dec; 8(5):1265–76. DOI: 10.1007/s11481-013-9493-1.
38. Kozela E, Juknat A, Kaushansky N, Ben-Nun A, Coppola G, Vogel Z. Cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid, leads to EGR2-dependent anergy in activated encephalitogenic T cells. *J Neuroinflammation*. 2015 Mar 15; 12:52. DOI: 10.1186/s12974-015-0273-0.
39. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 8; 22(5):2719. DOI: 10.3390/ijms22052719.
40. Yu L, Zeng L, Zhang Z, Zhu G, Xu Z, Xia J, et al. Cannabidiol Rescues TNF- α -Inhibited Proliferation, Migration, and Osteogenic/Odontogenic Differentiation of Dental Pulp Stem Cells. *Biomolecules*. 2023 Jan 6; 13(1):118. DOI: 10.3390/biom13010118.
41. Haj CG, Sumariwalla PF, Hanuš L, Kogan NM, Yektin Z, Mechoulam R, et al. HU-444, a Novel, Potent Anti-Inflammatory, Nonpsychotropic Cannabinoid. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015 Oct; 355(1):66–75. DOI: 10.1124/jpet.115.226100.
42. Onwumeh J, Okwundu CI, Kredo T. Interleukin-2 as an adjunct to antiretroviral therapy for HIV-positive adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 25; 5(5):CD009818. DOI: 10.1002/14651858.CD009818.pub2.
43. Mahmoudpour SH, Jankowski M, Valerio L, Becker C, Espinola-Klein C, Konstantinides S, Quitzau K, Barco S. Safety of low-dose subcutaneous recombinant interleukin-2: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2019 May 9; 9(1):7145. DOI: 10.1038/s41598-019-43530-x.
44. Kaplan BLF, Springs AEB, Kaminski NE. The profile of immune modulation by cannabidiol (CBD) involves deregulation of nuclear factor of activated T cells (NFAT). *Biochem Pharmacol*. 2008 Sep 15; 76(6):726–37. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.06.022.
45. Faouzi M, Wakano C, Monteilh-Zoller MK, Neupane RP, Starkus JG, Neupane JB, et al. Acidic Cannabinoids Suppress Proinflammatory Cytokine Release by Blocking Store-operated Calcium Entry. *Function (Oxf)*. 2022 Jul 8; 3(4):zqac033. DOI: 10.1093/function/zqac033.
46. Nguyen KG, Vrabel MR, Mantooth SM, Hopkins JJ, Wagner ES, Gabaldon TA, et al. Localized Interleukin-12 for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2020 Oct 15; 11:575597. DOI: d10.3389/fimmu.2020.575597.
47. Sun L, He C, Nair L, Yeung J, Egwuagu CE. Interleukin 12 (IL-12) family cytokines: Role in immune pathogenesis and treatment of CNS autoimmune disease. *Cytokine*. 2015; 75(2):249–55. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.01.030.
48. He H, Jiang Y, Qiu J, Shen F, Qian D, Meng L. Role of interleukin 17 and T helper cells 17 cells as a new immune target and signalling in the pathogenesis and treatment of autoimmune thyroid diseases. *Annals of medicine*. 2025 Dec; 57(1):2586216. DOI: d10.1080/07853890.2025.2586216.
49. Bruno M, Kröger C, Ferreira AV, Zhang B, Röring RJ, Liu R, et al. Interferon gamma rebalances immunopathological signatures in chronic granulomatous disease through metabolic rewiring. *Blood advances [Internet]*. 2025; 9(20):5306–22. DOI: 10.1182/bloodadvances.2025016213.